



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 31/44</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/04898</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. April 1992 (02.04.92)</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/01689</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 6. September 1991 (06.09.91)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 2993/90-9 14. September 1990 (14.09.90) CH 2226/91-6 25. Juli 1991 (25.07.91) CH</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, Postfach 100310, D-7750 Konstanz (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLEMM, Kurt [DE/DE]; Im Weinberg 2, D-7753 Allensbach (DE). KRÜGER, Uwe [DE/DE]; Neuhauser Str. 11, D-7750 Konstanz (DE).</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): STURM, Ernst ; Bohlstraße 9, D-7750 Konstanz 18 (DE). SENN-BILFINGER, Jörg ; Säntisstraße 7, D-7750 Konstanz (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Postfach 10 03 10, Byk-Gulden-Str. 2, D-7750 Konstanz (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), CS, DE, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, SE (europäisches Patent), SU*, US.</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p> </div> </div>		
<p>(54) Title: USE OF PYRIDYLMETHYLSULPHINYL-1H-BENZIMIDAZOLE DERIVATES IN THE TREATMENT OF ILLNESSES CAUSED BY HELICOBACTER BACTERIA</p> <p>(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON PYRIDYLMETHYLSULFINYL-1H-BENZIMIDAZOL DERIVATEN ZUR BEHANDLUNG DURCH HELICOBACTER VERURSACHTEN ERKRANKUNGEN</p>		
<p style="text-align: right;">(I)</p>		
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns the use of compound of formula (I), in which the substituents and symbols are as defined in the specification, against Helicobacter bacteria.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), worin die Substituenten und Symbole die in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, für die Bekämpfung von Helicobacter-Bakterien wird beschrieben.</p>		

* Siehe Rückseite

+ BESTIMMUNGEN DER "SU"

Die Bestimmung der "SU" hat Wirkung in der Russischen Föderation. Es ist noch nicht bekannt, ob solche Bestimmungen in anderen Staaten der ehemaligen Sowjetunion Wirkung haben.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU+	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

VERWENDUNG VON PYRIDYLMETHYLSULFINYL-1H-BENZIMIDAZOL DERIVATEN
ZUR BEHANDLUNG DURCH HELICOBACTER VERURSACHTEN ERKRANKUNGEN

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue orale Arzneiformen. Die neuen Arzneiformen werden zur Behandlung von Erkrankungen des Magens und/oder Darms eingesetzt, die durch Helicobacter-Bakterien hervorgerufen werden.

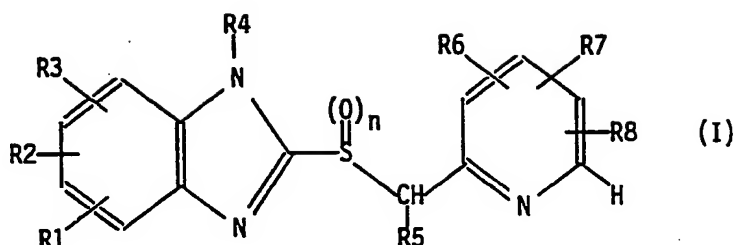
Stand der Technik

In einer Vielzahl von Patentanmeldungen und Patenten werden Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole beschrieben, die magensäuresekretionshemmende Eigenschaften besitzen. Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung seien hier insbesondere die folgenden Patentanmeldungen und Patente erwähnt: EP-A-134 400 (= USP 4,555,518), EP-A-127 763 (= USP 4,560,693), EP-B-166 287 (= USP 4,758,579), EP-A-201 575 (= USP 4,686,230), W089/05299 und W089/11479. - In der europäischen Patentanmeldung EP-A-382 489 wird die Eignung bestimmter Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole, die im Benzimidazolteil gewünschtenfalls durch Methoxy oder Trifluormethyl substituiert sind, zur Behandlung infektiöser Erkrankungen, die durch Bakterien vom Stamme Campylobacter (= Helicobacter) hervorgerufen werden, beschrieben und beansprucht. In der internationalen Patentanmeldung W090/09175 wird die Verwendung von Omeprazol bei der Behandlung von infektiösen, insbesondere durch Campylobacter pylori hervorgerufenen Erkrankungen offenbart. - Aufgrund der geringen Stabilität und leichten Säurezersetzlichkeit der Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole wird in verschiedenen Patentanmeldungen (z.B. EP-A-244 380 oder EP-A-247 983) auf die Notwendigkeit verwiesen, bei oraler Applikation diese Wirkstoffe in einer magensaftresistenten Form zu verabreichen. Auch in der obengenannten EP-A-382 489 wird als orale Darreichungsform für die Campylobacter-Bekämpfung beispielhaft eine "enteric coated" Formulierung verwendet.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I

-2-



worin

- R1 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
 R2 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Chlordifluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R3 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeutet,
 R3 ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Chlordifluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R2 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeutet,
 R4 Wasserstoff oder eine unter physiologischen Bedingungen leicht abspaltbare Gruppe bedeutet,
 R5 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
 R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
 R7 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
 R8 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy oder Benzyloxy bedeutet und
 n die Zahl 0 oder 1 darstellt,
 und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von oral zu verabreichenden Arzneimitteln für die Bekämpfung von Helicobacter-Bakterien.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste; beispielsweise seien der Butyl-, i-Butyl-, sec.-Butyl-, t-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und insbesondere der Methylrest genannt.

1-4C-Alkoxy steht für geradkettige oder verzweigte Alkoxyreste; beispielsweise seien genannt der Butoxy-, i-Butoxy-, sec.-Butoxy-, t-Butoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Ethoxy- und insbesondere der Methoxyrest.

Als ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy seien beispielsweise der 1,2,2-Trifluorethoxy-, der 2,2,3,3,3-Pentafluorpropoxy-, der Perfluorethoxy- und insbesondere der 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy-, der Trifluormethoxy-, der 2,2,2-Trifluorethoxy- und der Difluormethoxyrest genannt.

Als ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy seien beispielsweise der 1,1-Difluorethylendioxy- ($-O-CF_2-CH_2-O-$), der 1,1,2,2-Tetrafluorethylendioxy- ($-O-CF_2-CF_2-O-$) und insbesondere der Difluormethylendioxy- ($-O-CF_2-O-$) und der 1,1,2-Trifluorethylendioxyrest ($-O-CF_2-CHF-O-$) genannt.

Wenn R2 und R3 gemeinsam ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeuten, so sind die Substituenten R2 und R3 in Nachbarpositionen am Benzoteil des Benzimidazolringes gebunden.

Eine unter physiologischen Bedingungen leicht abspaltbare Gruppe R4 ist ein Substituent, der durch - gegebenenfalls enzymatisch katalysierte - Hydrolyse vom Stickstoffatom unter Ausbildung einer N-H-Bindung abgetrennt wird, wobei er selbst - unter Anbindung einer Hydroxylgruppe - in eine physiologisch unbedenkliche und insbesondere pharmakologisch verträgliche Verbindung umgewandelt wird. Als abspaltbare Gruppen R4 seien insbesondere alle Arten von substituierten Carbonylgruppen genannt, wie die Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Alkoxy carbonyl-, Aryloxy carbonyl-, Aralkoxy carbonyl- oder die gegebenenfalls substituierte Carbamoylgruppe. Beispielsweise seien die Methoxycarbonyl-, t-Butoxycarbonyl-, Benzoyl-, Phenylcarbamoyl- und die Dimethylcarbamoylgruppe genannt.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I, in denen n die Zahl 0 bedeutet (Sulfide), bevorzugt alle pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Als solche eignen sich beispielsweise wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze, wie das Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Phosphat, Nitrat, Sulfat, Acetat, Citrat, Gluconat, Benzoat, Hibenzat, Fendizoat, Butyrat, Sulfosalicylat, Maleat, Laurat, Malat, Fumarat, Succinat, Oxalat, Tartrat, Amsonat, Embonat, Metembonat, Stearat, Tosilat, 2-Hydroxy-3-naphthoat, 3-Hydroxy-2-naphthoat oder Mesilat.

Für Verbindungen der Formel I, in denen n die Zahl 1 bedeutet (Sulfoxide), kommen als Salze bevorzugt pharmakologisch verträgliche basische Salze in Betracht, insbesondere pharmakologisch verträgliche Salze mit in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Basen. Als Beispiele für basische Salze seien Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium- oder Guanidiniumsalze erwähnt.

Von den Helicobacter-Stämmen, gegenüber denen sich die Verbindungen der Formel I als wirksam erweisen, sei insbesondere der Stamm Helicobacter pylori erwähnt.

Als oral zu verabreichende Arzneimittel seien beispielsweise Tabletten, Dragees, harte und weiche Kapseln, z.B. aus Gelatine, dispergierbare Pulver, Granulate, wäßrige und ölige Suspensionen, Emulsionen, Lösungen oder Sirupe erwähnt, wobei die Tabletten, Dragees, Kapseln oder Granulate vorteilhafterweise so beschaffen sind, daß sie sich im Magensaft leicht auflösen und den Wirkstoff im Magen freigeben.

Zur kombinierten Behandlung von Magenerkrankungen, die sowohl auf einer erhöhten Magensäuresekretion, als auch auf einer Schädigung des Magens durch Helicobacter pylori beruhen, seien auch solche oral zu verabreichenden Arzneiformulierungen erwähnt, die in einer Einzeldosis Wirkstoffe der Formel I gleichzeitig sowohl in magensaftresistenter, als auch in nicht magensaftresistenter Form enthalten. Beispielsweise seien genannt Tabletten, die den Wirkstoff sowohl in einem magensaftresistenten Kern, als auch in einer nicht magensaftresistenten Hülle enthalten, oder Kapseln, die mit magensaftresistenten und nicht magensaftresistenten Pellets oder (Mini)tabletten gefüllt sind.

Im allgemeinen werden in der Humanmedizin die Wirkstoffe in einer Tagesdosis von etwa 0,05 bis etwa 5, vorzugsweise 0,1 bis 2,5 mg/kg Körpergewicht, gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 2 bis 6 Einzelgaben zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses verabreicht.

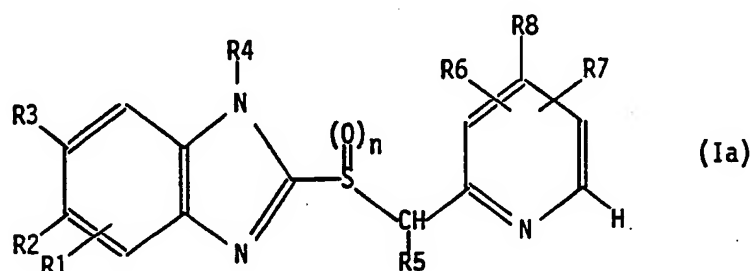
Sollen die Verbindungen der Formel I und/oder ihr Salze zur Behandlung von Erkrankungen des Magens, die auf der Anwesenheit von Helicobacter pylori beruhen, eingesetzt werden, so können die zu verabreichenden Arzneimittel auch einen oder mehrere pharmakologisch aktive Bestandteile anderer Arzneimittelgruppen enthalten. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang insbesondere die Kombination von Verbindungen der Formel I und/oder ihren Salzen mit antimikrobiellen,

gegen *Helicobacter pylori* wirksame Substanzen, wie beispielsweise Penicillin G, Gentamycin, Erythromycin, Nitrofurazon, Nitrofurantoin, Furazolidon, Metronidazol und insbesondere Amoxycillin, mit dem Ziel, die Hauptwirkung in überadditivem Sinn zu verstärken. Besonders bevorzugt und daher weiterer Gegenstand der Erfindung ist in diesem Zusammenhang die Kombination des Wirkstoffes 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol [= Pantoprazol (INN)] und seiner Salze mit antimikrobiell wirksamen Substanzen, insbesondere mit Amoxycillin.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I in saurem Milieu gegen *Helicobacter*-Bakterien wesentlich wirksamer sind als in neutralem Milieu, und daß sie demzufolge - entgegen der aus dem Stand der Technik zu entnehmenden Lehre - sinnvollerweise nicht in einer magensaftresistenten Form verabreicht werden sollten.

Bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung von Verbindungen der Formel I und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von oral zu verabreichenden, nicht magensaftresistent formulierten Arzneimitteln für die Bekämpfung von *Helicobacter*-Bakterien.

Eine erwähnenswerte Ausgestaltung der Erfindung (Ausgestaltung a) ist die erfindungsgemäße Verwendung von Verbindungen der Formel Ia,



worin

R1 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

R2 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Difluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R3 Difluormethylenedioxy, 1,1,2-Trifluorethylenedioxy oder 1-Chlor-1,2,2-trifluorethylenedioxy bedeutet,

-6-

- R3 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Difluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R2 Difluormethylenedioxy, 1,1,2-Trifluorethylenedioxy oder 1-Chlor-1,2,2-trifluorethylenedioxy bedeutet,
- R4 Wasserstoff bedeutet,
- R5 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,
- R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
- R7 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
- R8 1-4C-Alkoxy bedeutet und
- n die Zahl 0 oder 1 darstellt,
- und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen.

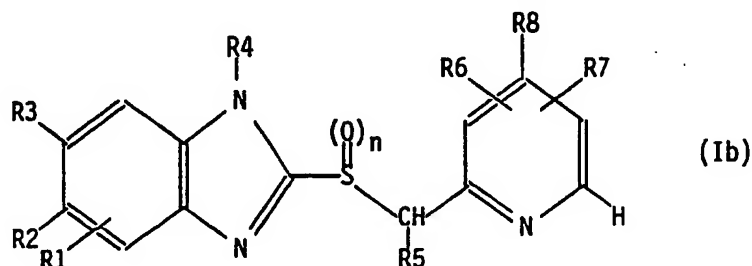
Besonders erwähnenswert ist die erfindungsgemäße Verwendung der folgenden Verbindungen der Ausgestaltung a und ihrer pharmakologisch verträglichen Salze:

- 2-[(4-Methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,
- 2-[(4-Methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,
- 2-[(4-Methoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,
- 2-[(4-Methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-1H-benzimidazol,
- 2-[(4-Methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-1H-benzimidazol,
- 2-[(4-Methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,
- 2-[(4-Methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-benzimidazol,
- 5-Difluormethoxy-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)-methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
- 5,6-Bis(difluormethoxy)-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
- 5,6-Bis(difluormethoxy)-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
- 5-Difluormethoxy-6-methoxy-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
- 5-Chlordifluormethoxy-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

2,2-Difluor-6-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]-benzimidazol,
2,2-Difluor-6-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol,
6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
2,2-Difluor-6-[(4-methoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol,
6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)-methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
5-Difluormethoxy-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol,
5-Difluormethoxy-6-methoxy-2-{[1-(4-methoxy-2-pyridyl)ethyl]sulfinyl}-1H-benzimidazol,
5-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)-2-{[1-(4-methoxy-2-pyridyl)ethyl]sulfinyl}-1H-benzimidazol,
2,2-Difluor-6-{[1-(4-methoxy-2-pyridyl)ethyl]sulfinyl}-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]-benzimidazol,
5-(2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy)-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
5-(2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy)-2-{[1-(4-methoxy-2-pyridyl)ethyl]-sulfinyl}-1H-benzimidazol,
5-(2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy)-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)-methylsulfinyl]-1H-benzimidazol.
2[(4-Methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(4-Methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(4-Methoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(4-Methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(4-Methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(4-Methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methylthio]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(4-Methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-benzimidazol,

5-Difluormethoxy-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)-methylthio]-1H-benzimidazol,
5,6-Bis(difluormethoxy)-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
5,6-Bis(difluormethoxy)-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
5-Difluormethoxy-6-methoxy-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
5-Chlordifluormethoxy-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
2,2-Difluor-6-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol,
2,2-Difluor-6-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol,
6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
2,2-Difluor-6-[(4-methoxy-5-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol,
6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)-methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
5-Difluormethoxy-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol,
5-Difluormethoxy-6-methoxy-2-{[1-(4-methoxy-2-pyridyl)ethyl]sulfinyl}-1H-benzimidazol,
5-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)-2-{[1-(4-methoxy-2-pyridyl)ethyl]sulfinyl}-1H-benzimidazol,
2,2-Difluor-6-{[1-(4-methoxy-2-pyridyl)ethyl]sulfinyl}-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]-benzimidazol,
5-(2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy)-2-[(4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
5-(2-Chlor-1,1,1-trifluorethoxy)-2-{[1-(4-methoxy-2-pyridyl)ethyl]-sulfinyl}-1H-benzimidazol,
5-(2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy)-2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)-methylthio]-1H-benzimidazol.

Eine weitere erwähnenswerte Ausgestaltung der Erfindung (Ausgestaltung b) ist die erfindungsgemäße Verwendung von Verbindungen der Formel Ib,



worin

- R1 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,
 - R2 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Difluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R3 Difluormethyldioxy, 1,1,2-Trifluorethyldioxy oder 1-Chlor-1,2,2-trifluorethyldioxy bedeutet,
 - R3 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Difluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R2 Difluormethyldioxy, 1,1,2-Trifluorethyldioxy oder 1-Chlor-1,2,2-trifluorethyldioxy bedeutet,
 - R4 Wasserstoff bedeutet,
 - R5 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,
 - R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
 - R7 1-4C-Alkoxy bedeutet,
 - R8 1-4C-Alkoxy bedeutet und
 - n die Zahl 0 oder 1 darstellt,
- und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen.

Besonders erwähnenswert ist die erfindungsgemäße Verwendung der folgenden Verbindungen der Ausgestaltung b und ihrer pharmakologisch verträglichen Salze:

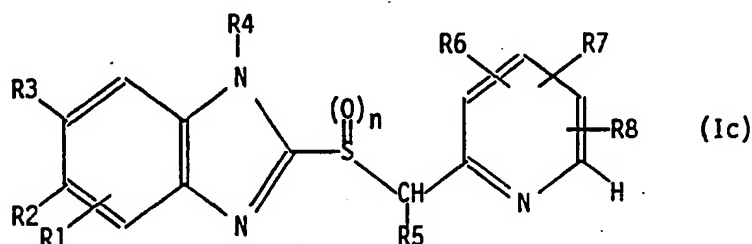
- 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol,
- 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
- 5-Difluormethoxy-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

2-[(4,5-Dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(3,4-Dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(3,4-Dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-benzimidazol,
5-Difluormethoxy-6-methoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,
2,2-Difluor-6-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol,
6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
2-[(4,5-Dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(4,5-Dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-1H-benzimidazol,
2,2-Difluor-6-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol.
5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-4,6-dimethyl-1H-benzimidazol,
5-Difluoromethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
5-Difluoromethoxy-2-[(4,5-dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
2-[(4,5-Dimethoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(3,4-Dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(3,4-Dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(3,4-Dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-benzimidazol,
5-Difluormethoxy-6-methoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazol,
2,2-Difluor-6-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol,
6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
2-[(4,5-Dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,

2[(4,5-Dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-1H-benzimidazol,

2,2-Difluor-6-[(4,5-dimethoxy-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]-benzimidazol.

Eine weitere erwähnenswerte Ausgestaltung der Erfindung (Ausgestaltung c) ist die erfindungsgemäße Verwendung von Verbindungen der Formel Ic,



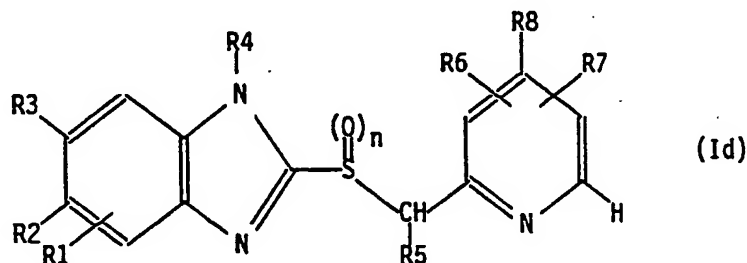
worin

- R1 Wasserstoff bedeutet,
 - R2 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Difluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R3 Difluormethylendioxy, 1,1,2-Trifluorethylendioxy oder 1-Chlor-1,2,2-trifluorethylendioxy bedeutet,
 - R3 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Difluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R2 Difluormethylendioxy, 1,1,2-Trifluorethylendioxy oder 1-Chlor-1,2,2-trifluorethylendioxy bedeutet,
 - R4 Wasserstoff bedeutet,
 - R5 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,
 - R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
 - R7 1-4C-Alkoxy bedeutet,
 - R8 Benzyloxy bedeutet und
 - n die Zahl 0 oder 1 darstellt,
- und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen.

Besonders erwähnenswert ist die erfindungsgemäße Verwendung der folgenden Verbindungen der Ausgestaltung c und ihrer pharmakologisch verträglichen Salze:

2,2-Difluor-6-[(5-benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol,
 2-[(4-Benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-difluormethoxy-1H-benzimidazol,
 2-[(3-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-difluormethoxy-1H-benzimidazol,
 2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-difluormethoxy-1H-benzimidazol,
 2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,
 2,2-Difluor-6-[(5-benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol,
 2-[(4-Benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-difluormethoxy-1H-benzimidazol,
 2-[(3-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-difluormethoxy-1H-benzimidazol,
 2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-difluormethoxy-1H-benzimidazol,
 2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol.

Eine weitere erwähnenswerte Ausgestaltung der Erfindung (Ausgestaltung d) ist die erfindungsgemäße Verwendung von Verbindungen der Formel Id,



worin

R1 Wasserstoff bedeutet,

-13-

- R2 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Difluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R3 Difluormethylendioxy, 1,1,2-Trifluorethylendioxy oder 1-Chlor-1,2,2-trifluorethylendioxy bedeutet,
- R3 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Difluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R2 Difluormethylendioxy, 1,1,2-Trifluorethylendioxy oder 1-Chlor-1,2,2-trifluorethylendioxy bedeutet,
- R4 Wasserstoff bedeutet,
- R5 Wasserstoff; Methyl oder Ethyl bedeutet,
- R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
- R7 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R8 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy oder Difluormethoxy bedeutet und
- n die Zahl 0 oder 1 darstellt,
- und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen.

Besonders erwähnenswert ist die erfindungsgemäße Verwendung der folgenden Verbindungen der Ausgestaltung d und ihrer pharmakologisch verträglichen Salze:

- 5-Difluormethoxy-2-{[3-methoxy-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methylsulfinyl}-1H-benzimidazol,
- 5-Difluormethoxy-2-{[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridyl]methylsulfinyl}-1H-benzimidazol,
- 2-{[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methylsulfinyl}-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-benzimidazol,
- 2,2-Difluor-6-{[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methylsulfinyl}-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol.
- 5-Difluormethoxy-2-{[3-methoxy-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methylthio}-1H-benzimidazol,
- 5-Difluormethoxy-2-{[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-pyridyl]methylthio}-1H-benzimidazol,
- 2-{[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methylthio}-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-benzimidazol,
- 2,2-Difluor-6-{[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridyl]methylthio}-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol.

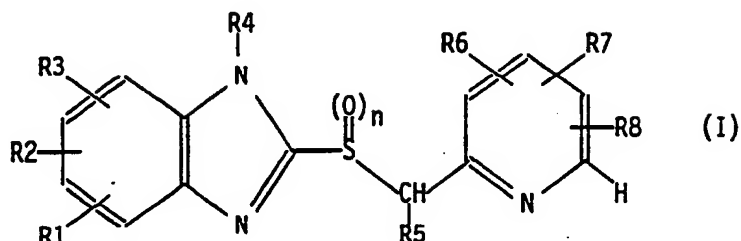
Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch verträglichen Salze sind aus den folgenden Patentanmeldungen und Patenten bekannt: EP-A-134 400 (= USP 4,555,518), EP-A-127 763 (= USP 4,560,693), EP-B-166 287 (= USP 4,758,579), EP-A-201 575 (= USP 4,686,230), WO89/05299 und WO89/11479.

Die Herstellung der oral zu verabreichenden Arzneimittel unter Verwendung der Wirkstoffe der Formel I erfolgt in einer dem Fachmann an sich bekannten Weise.

Sollen die Verbindungen der Formel I mit antimikrobiellen, gegen *Helicobacter pylori* wirksamen Substanzen kombiniert werden, so werden die antimikrobiell wirksamen Substanzen in einer dem Fachmann bekannten Dosierung verabfolgt. Die Verbindungen der Formel I werden vorteilhafterweise in einer höheren Dosierung verabfolgt, als diese zur Erlangung einer therapeutisch erwünschten Hemmung der Säuresekretion erforderlich ist. Bei der Kombination von 5-Difluormethoxy-2-[-(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol-Natrium mit Amoxycillin wird das Benzimidazol vorzugsweise (bezogen auf die frei Base) in einer Tagesdosis von 40 bis 120 mg pro Patient, insbesondere in einer Tagesdosis von 80 mg pro Patient, vorteilhafterweise in zwei Einzeldosen zu 40 mg verabfolgt. Amoxycillin wird vorzugsweise in einer Tagesdosis von 1500 bis 3000 mg pro Patient, vorteilhafterweise in zwei bis drei Einzeldosen zu 500 bis 1000 mg verabfolgt.

Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der Formel I

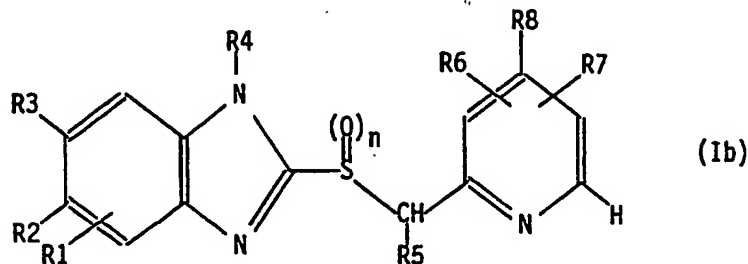


worin

- R1 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R2 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Chlordifluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R3 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeutet,
- R3 ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Chlordifluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R2 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeutet,
- R4 Wasserstoff oder eine unter physiologischen Bedingungen leicht abspaltbare Gruppe bedeutet,
- R5 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
- R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
- R7 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R8 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy oder Benzyl oxy bedeutet und
- n die Zahl 0 oder 1 darstellt,

und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von oral zu verabreichenden Arzneimitteln für die Bekämpfung von Helicobacter-Bakterien.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1 von Verbindungen der Formel Ib,



worin

- R1 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,
 - R2 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Difluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R3 Difluormethylenedioxy, 1,1,2-Trifluorethylenedioxy oder 1-Chlor-1,2,2-trifluorethylenedioxy bedeutet,
 - R3 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Difluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R2 Difluormethylenedioxy, 1,1,2-Trifluorethylenedioxy oder 1-Chlor-1,2,2-trifluorethylenedioxy bedeutet,
 - R4 Wasserstoff bedeutet,
 - R5 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,
 - R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
 - R7 1-4C-Alkoxy bedeutet,
 - R8 1-4C-Alkoxy bedeutet und
 - n die Zahl 0 oder 1 darstellt,
- und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß n die Zahl 0 bedeutet.

4. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß n die Zahl 1 bedeutet.

5. Verwendung von 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol und seinen pharmakologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von oral zu verabreichenden Arzneimitteln für die Bekämpfung von Helicobacter-Bakterien.

6. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß das oral zu verabreichende Arzneimittel in nicht magensaftresistenter Form vorliegt.

7. Oral zu verabreichendes Arzneimittel für die Bekämpfung von Helicobacter-Bakterien enthaltend 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol und/oder sein pharmakologisch verträgliches Salz in Kombination mit einem antimikrobiellen Mittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Penicillin G, Gentamycin, Erythromycin, Nitrofurazon, Nitrofurantoin, Furazolidon, Metronidazol und Amoxycillin.

8. Oral zu verabreichendes Arzneimittel für die Bekämpfung von Helicobacter pylori enthaltend 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol-Natrium in Kombination mit Amoxycillin.

9. Verwendung von 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol-Natrium zur Herstellung von oral zu verabreichenden nicht-magensaftresistent formulierten Arzneimitteln für die Bekämpfung von Helicobacter-Bakterien der Spezies Helicobacter pylori.

10. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, welche als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 oder 5 und übliche Träger enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß man den auf bekannte Weise hergestellten Wirkstoff mit üblichen Trägern vermischt und in ein oral zu verabreichendes Arzneimittel für die Bekämpfung von Helicobacter-Bakterien überführt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP91/01689

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl.5 A61K 31/44		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched *		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl.5	A61K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are included in the Fields Searched *		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *		
Category *	Citation of Document, ** with Indication, where appropriate, of the relevant passages **	Relevant to Claim No. **
A	WO, A, 8911479 (BYK GULDEN LOMBERG) 30 November 1989; see abstract; claims 1,7 (cited in the application)	1-10
A	WO, A, 9009175 (AKTIEBOLAGE HÄSSLE) 23 August 1990 see abstract; page 2; lines 5-14 (cited in the application)	1-10
A	EP, A, 0382489 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 16 August 1990, see abstract; claim 14 (cited in the application)	1-10
A	Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol. 28 No.6, December 1985, C.A.A. McNulty et al: "Susceptibility of clinical isolates of <i>Helicobacter pylori</i> to 11 antimicrobial agents", pages 837-838, see abstract; page 838, table 1	7,8
A	EP, A, 0282131 (THE PROCTER AND GAMBLE CO.) 14 September 1988, see abstract; page 7; lines 24-29	7,8
<p>* Special categories of cited documents: **</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
23 October 1991 (23.10.91)	21 November 1991 (21.11.91)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
P,X	European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, Vol 10, No. 2, February 1991, S. Suerbaum et al : "Antibacterial activity of pantoprazole and omeprazole against helicobacter pylori" pages 92-93, see the whole document -----	1-6,9 10

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers....., because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claim numbers 1-10 (partially), because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

The subject matter of claims 1-10 is not supported by pharmacological data, in the absence of pharmacological data, evaluation of the technical subject matter of the claims and of prior art is questionable and subjective, it may therefore be that the closest prior art is not cited in the search report.

3. ☐ Claim numbers....., because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.

2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9101689
SA 50728

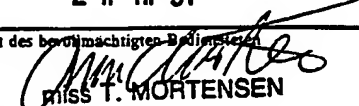
This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 11/11/91
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A- 8911479	30-11-89	AU-A- 3690289 EP-A- 0415990	12-12-89 13-03-91
WO-A- 9009175	23-08-90	JP-A- 2209809 AU-A- 5038190 EP-A- 0414847	21-08-90 05-09-90 06-03-91
EP-A- 0382489	16-08-90	CA-A- 2009741 JP-A- 3173817 US-A- 5013743	10-08-90 29-07-91 07-05-91
EP-A- 0282131	14-09-88	AU-A- 1279388 JP-A- 63290831 ZA-A- 8801678	08-09-88 28-11-88 07-09-88

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 91/01689

I. KLASSEIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int.Cl.5 A 61 K 31/44		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Cl.5	A 61 K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art. ^o	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A	WO,A,8911479 (BYK GULDEN LOMBERG) 30. November 1989, siehe Zusammenfassung; Ansprüche 1,7 (in der Anmeldung erwähnt) ---	1-10
A	WO,A,9009175 (AKTIEBOLAGE HÄSSLE) 23. August 1990, siehe Zusammenfassung; Seite 2, Zeilen 5-14 (in der Anmeldung erwähnt) ---	1-10
A	EP,A,0382489 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 16. August 1990, siehe Zusammenfassung; Ansprüche 14 (in der Anmeldung erwähnt) --- -/-	1-10
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche <div style="text-align: center; font-weight: bold;">23-10-1991</div>		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts <div style="text-align: center; font-weight: bold;">21. 11. 91</div>
Internationale Recherchenbehörde <div style="text-align: center; font-weight: bold;">EUROPAISCHES PATENTAMT</div>		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="text-align: center;">  MISS T. MORTENSEN </div>

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)

Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Band 28. Nr. 6, Dezember 1985, C.A.A.McNulty et al.: " Susceptibility of clinical isolates of campylobacter pyloridis to 11 antimicrobial agents", Seiten 837-838, siehe Zusammenfassung; Seite 838, Tabelle 1 ---	7,8
A	EP,A,0282131 (THE PROCTER AND GAMBLE CO.) 14. September 1988, siehe Zusammenfassung; Seite 7, Zeilen 24-29 ---	7,8
P,X	European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, Band 10, Nr. 2, February 1991, S. Suerbaum et al.: "Antibacterial activity of pantoprazole and omeprazole against helicobacter pylori", seiten 92-93, siehe das ganze Dokument -----	1-6,9, 10

WEITERE ANGABEN ZU BLATT 2

V. ☒ BEMERKUNGEN ZU DEN ANSPRÜCHEN, DIE SICH ALS NICHT RECHERCHIERBAR ERWIESEN HABEN ¹

Gemäß Artikel 17 Absatz 2 Buchstabe a sind bestimmte Ansprüche aus folgende Gründen nicht Gegenstand der internationalen Recherche gewesen:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____ weil sie sich auf Gegenstände beziehen, die zu recherchieren die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich:

2. ☒ 1-10 (unvollständig) weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich:

Die Gegenstände von Ansprüche 1-10 sind nicht durch pharmakologische Daten gestützt. Durch die Abwesenheit pharmakologischer Daten wird die Beurteilung des technischen Gegenstandes der Ansprüche und des Standes der Technik fragwürdig und subjektiv. Es kann deshalb durchaus sein, dass der nächstliegende Stand der Technik nicht im Recherchenbericht zitiert wurde.

3. ☐ Ansprüche Nr. _____ weil sie abhängige Ansprüche und nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4(a) PCT abgefaßt sind.

VI. ☐ BEMERKUNGEN BEI MANGELNDER EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG ²

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren gezahlt worden sind, nämlich
3. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; sie ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
4. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche eine Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde eine solche Gebühr nicht verlangt.

Bemerkung hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9101689
SA 50728

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 11/11/91.
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A- 8911479	30-11-89	AU-A- 3690289 EP-A- 0415990	12-12-89 13-03-91
WO-A- 9009175	23-08-90	JP-A- 2209809 AU-A- 5038190 EP-A- 0414847	21-08-90 05-09-90 06-03-91
EP-A- 0382489	16-08-90	CA-A- 2009741 JP-A- 3173817 US-A- 5013743	10-08-90 29-07-91 07-05-91
EP-A- 0282131	14-09-88	AU-A- 1279388 JP-A- 63290831 ZA-A- 8801678	08-09-88 28-11-88 07-09-88

EPO FORM P0073

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82